

Rec'd PCT/PTO 27 OCT 2005

10/554637
PCT/RR 2004/003174
BO/RR 03.12.2004

REC'D 04 JAN 2005
WIPO PCT



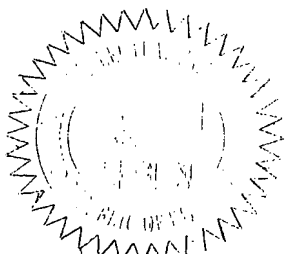
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0087459
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 12월 04일
Date of Application DEC 04, 2003

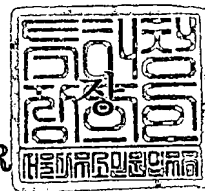
출원인 : 주식회사 삼양사
Applicant(s) SAMYANG CORPORATION



2004 년 11 월 24 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy

Best Available Copy

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0006
【제출일자】	2003.12.04
【발명의 명칭】	고분자 미셀을 형성하는 생분해성 분지형 폴리락트산 유도체, 및 그의 제조방법 및 용도
【발명의 영문명칭】	Biodegradable branched polylactide derivatives capable of forming polymeric micelles, and their preparation method and use
【출원인】	
【명칭】	주식회사 삼양사
【출원인코드】	1-1998-001833-7
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2001-060594-6
【대리인】	
【성명】	이은선
【대리인코드】	9-1998-000423-1
【포괄위임등록번호】	2001-060595-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서민호
【성명의 영문표기】	SE0,Min Hyo
【주민등록번호】	621226-1914329
【우편번호】	302-775
【주소】	대전광역시 서구 둔산2동 수정타운아파트 2동 1008호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김봉오
【성명의 영문표기】	KIM,Bong Oh
【주민등록번호】	690519-1110211

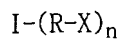
1000087459

출력 일자: 2004/11/25

【우편번호】	300-810
【주소】	대전광역시 동구 대2동 125-11
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최인자
【성명의 영문표기】	CHOI, In Ja
【주민등록번호】	701021-2255414
【우편번호】	305-348
【주소】	대전광역시 유성구 화암동 63-2
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	심명섭
【성명의 영문표기】	SHIM, Myung Seob
【주민등록번호】	720818-1250119
【우편번호】	137-753
【주소】	서울특별시 서초구 방배2동 방배우성아파트 106동 503호
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 최규팔 (인) 대리인 이은선 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	16 면 16,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	45,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 화학식 1의 생분해성 분지형(branched) 폴리락트산 유도체, 및 그의 제조방법 및 용도에 관한 것이다:

【화학식 1】

상기 식에서, X, R, I 및 n는 각각 명세서에 정의된 바와 같다.

【대표도】

도 3

【명세서】

【발명의 명칭】

고분자 미셀을 형성하는 생분해성 분지형 폴리락트산 유도체, 및 그의 제조방법 및 용도
{Biodegradable branched polylactide derivatives capable of forming polymeric micelles, and
their preparation method and use}

【도면의 간단한 설명】

- 도 1은 3-arm PLA-OH의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(제조예 1)이고;
도 2는 3-arm PLA-COOH의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(실시에 1)이며;
도 3은 3-arm PLA-COONa의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(실시에 6)이고;
도 4는 3-arm PLA-COONa의 pH에 따른 용해도를 보여주는 사진이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<5> 본 발명은 pH 4 이상의 수용액 중에서 미셀을 형성할 수 있는, 고분자쇄의 말단에 카복시기 또는 카복시 알칼리 금속염기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체, 및 그의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

<6> 난용성인 약물의 가용화는 약물을 경구 및 비경구 투여로 체내에 전달하기 위해서는 필수적인 기술이다. 약물 전달 시스템은 약물의 효능과 효과를 극대화하고, 약물의 부작용을 최소화할 수 있도록 설계된다. 특히, 물에 잘 용해되지 않는 수난용성 약물은 약물 전달 시스템에 의해 가용화함으로써 그 효능을 현저히 향상시킬 수 있다. 대부분의 약물은 투여 후, 일정

한 혈중농도를 유지하여야 약효를 발현할 수 있다. 특히, 혈중 반감기가 짧은 약물의 경우에는 유효 혈중농도를 유지하기 위하여 여러 번 투여하여야 하는데, 이러한 약물은 제제로부터 서서히 방출되어 약효를 지속적으로 유지할 수 있도록 하여야 한다. 이를 위해서는 난용성 약물의 가용화에 사용되는 고분자가 수용액에서 형성하는 미셀이 보다 안정하여야 하는 바, 미셀 임계 농도(CMC)가 낮고, 소수성이 강한 난용성 약물과 공중합체의 소수성 블록의 친화력도 증가되어야 한다.

<7> 계면활성제에 의해 형성된 미셀은 드롭렛(droplet)의 단위 크기가 수 nm 내지 수십 μm 로 제어 가능하며, 드롭렛에 난용성 약물이 포함되어 수용액에 미세하게 분산된 형태를 지니게 된다. 이러한 이유로 미셀을 형성시켜 난용성 약물을 가용화하는 방법이 가장 바람직한 것으로 여겨지고 있으며, 이러한 미셀을 이용한 가용화 방법에서는 계면활성제의 사용이 핵심기술 중의 하나이다.

<8> 최근에는 수난용성 약물을 가용화하여 전달하기 위한 방법으로, 친수성 고분자와 소수성 고분자로 이루어진 양친성 블록 공중합체로 이루어진 미셀 또는 나노파티클 내의 소수성 코어에 난용성 약물을 봉입하여 난용성 약물을 전달하는 방법에 관한 많은 연구가 진행되고 있다.

<9> 예를 들어, 미국특허 제5,543,158호는 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 양친성 블록 공중합체로서, 친수성 부분이 폴리에틸렌글리콜이고 소수성 부분이 폴리락타이드와 폴리글리콜라이드인 공중합체로 이루어진 나노파티클에 약물을 봉

입한 제형을 개시하고 있다. 또한, 미국특허 제6,322,805호는 양친성 이중 블록 공중합체로서, 메톡시폴리에틸렌글리콜과 폴리락타이드로 이루어진 생분해성 고분자 미셀을 이용하여 난용성 약물을 가용화하는 기술을 개시하고 있는데, 이 때 난용성 약물은 수용액 중에서 화학 결합 없이 물리적으로 미셀의 코어에 함유되어 가용화되는 것이다. 이와 같이, 종래의 난용성 약물 전달체 고분자는 생분해성을 갖는 폴리에스테르계 소수성 고분자 이외에 코어-셸 구조를 가지기 위해서 폴리에틸렌글리콜 등의 친수성 고분자를 필요로 하였다. 그런데, 폴리에스테르계 소수성 고분자는 인체 내에서 분해되는데 비하여, 폴리에틸렌글리콜과 같은 친수성 고분자는 생체적합성 성분이기는 하지만, 생체 내에서 완전히 분해되지 않는다. 따라서, 친수성 고분자 없이 생분해성 폴리에스테르계 소수성 고분자만으로 코어-셸 구조를 갖는 약물 전달체를 개발하려는 시도가 있었다.

<10> 특히, 생분해성 고분자 중에서 폴리락트산은 생체적합성이 우수하고, 인체에 무해한 락트산으로 가수분해되는 특징이 있다. 따라서, 분자량 2,000 달톤 이상의 고분자가 수용액에 녹지 않는 성질을 이용하여 마이크로스피어(microsphere)나 임플란트제(implant agent) 등의 형태로 개발된 바 있다. 그러나 이 고분자는 난용성 약물을 가용화하기 위한 미셀을 형성하지는 못한다. 이와 같이 폴리락트산 고분자만으로는 난용성 약물을 가용화하는 약물 전달체로 개발되기 어려웠다.

<11> 이에, 본 발명자들은 폴리락트산 말단에 카복시기를 결합시켜 폴리락트산 분자 내에 존재하는 친수성기와 소수성기의 균형을 맞추어 수용액 중에서 고분자 미셀을 형성할 수 있는 직선형(linear) 폴리락트산 유도체를 제조하고, 한국출원

제2001-64164호로 출원한 바 있다. 그러나, 상기 폴리락트산 유도체는 선형 구조이므로 말단에 한 분자의 카복시기만이 결합되어 있어서, 수용액 중에서 고분자 미셀을 형성할 수 있는 폴리락트산 유도체의 분자량은 2,000 달톤 이하의 범위로 제한되었으며, 더 높은 분자량에서는 수용액에서 용해되지 않아 미셀을 형성할 수 없었다. 이와 같이, 상기 폴리락트산 유도체는 분자량이 비교적 낮아, 형성된 미셀의 안정성이 떨어져 약물이 단기간에 방출된다는 문제점이 있었다.

<12> 한편, 미국특허 제6,322,805호는 분지형 고분자(branched polymer or multi-arm polymer)로 양친성 고분자를 형성하여 약물 전달체로 사용하는 경우 선형 고분자 보다 생분해 속도가 늦어서 미셀 등의 약물 전달체 구조의 안정성이 향상됨을 개시하였다. 상기 특허에서는 분지형 폴리에틸렌글리콜을 개시제로 사용하고, 각각의 분지마다 폴리락트산, 폴리글리콜라이드 및 폴리카프로락톤 등의 단일 중합체 또는 공중합체를 연결하여 분지형 이중 블록 공중합체를 합성하고, 이러한 고분자로부터 약물이 함유된 마이크로파티클 또는 하이드로젤을 제조하여, 고분자의 생분해 속도에 맞추어 약물이 방출됨을 개시하고 있다. 그러나, 상기 특허의 약물 전달체는 양친성 블록 공중합체의 친수성 블록으로 폴리에틸렌글리콜을 사용하고 있으므로, 사용되는 고분자가 생체 내에서 완전히 분해되지는 않는다.

<13> 한편, 폴리에틸렌글리콜을 사용하지 않고, 생분해성 폴리에스테르계 고분자만으로 이루어진 분지형 고분자를 합성한 보고도 있다. 예를 들면, 펜타에리트리톨(pentaerythritol)을 개시제로 사용하여 4-arm 분지형 폴리카프로락톤을 합성하고, 4 개의 하이드록시 말단기에 말레익 언하이드라이드(maleic anhydride)를 결합

시키고, UV를 이용하여 가교결합시킨 보고가 있다[M. Lang, et al., J. Appl. Polymer Sci., 86, 2296(2002)]. 또한, 폴리올(polyol)을 개시제로 사용하여 분지형 폴리락타이드를 합성하고, 각각의 하이드록시 말단기에 메타아크릴로일 클로라이드(methacryloyl chloride)를 결합시켜 마크로머(macromer)를 합성한 후, 여기에 디벤조일 퍼옥사이드(dibenzoyl peroxide)를 반응시켜 다공성의 지지체(scaffold)를 합성한 보고가 있다[M. Schnabelrauch, Biomaterial Engineering, 19, 295(2002)]. 그러나, 이들 분지형 고분자는 친수성 부분과 소수성 부분의 균형이 이루어지지 못해 수용액에서 가용화되지 않으므로 약물 전달체로 사용될 수 없을 뿐 아니라, 의료 용구용으로 사용하기 위해 기계적 물성을 부가할 목적으로 가교 결합되어 있는 것으로 인체 내에서 생분해되지 못한다는 단점이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<14> 이에 본 발명자들은 안정성이 증가된 폴리락트산 유도체의 고분자 미셀을 형성하기 위하여, 친수성 작용기인 카복시기를 분지마다 갖는 분지형 폴리락트산 유도체를 제조하고, 이 분지형 폴리락트산 유도체가 높은 분자량에서도 수용액에서 미셀을 형성할 수 있으며, 분지 수에 따라 수용액에서 고분자 미셀을 형성할 수 있는 고분자의 분자량을 증가시켜 안정한 미셀을 형성할 수 있음을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

<15> 따라서 본 발명의 목적은 생체적합성이 우수하며, pH 4 이상의 수용액에서 안정한 고분자 미셀을 형성하는 생분해성 분지형 폴리락트산 유도체를 제공하는 것이다.

<16> 본 발명의 다른 목적은 상기 생분해성 분지형 폴리락트산 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

<17> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 생분해성 분지형 폴리락트산 유도체의 수난용성 약물 전달체로서의 용도를 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<18> 첫째, 본 발명은 화학식 1의 분지형 폴리락트산 유도체에 관한 것이다:

<19> [화학식 1]

<20> $I-(R-X)_n$

<21> 상기 식에서,

<22> R은 $-[R_1]_k-[R_2]_m-$ 이고,

<23> 여기서 R_1 은 $-C(=O)-CHZ-O-$ 이며,

<24> R_2 는 $-C(=O)-CHY-O-$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-O-$ 또는 $-C(=O)-CH_2-O-CH_2CH_2-O-$ 이고, 여기서 Z 및 Y는 각각 수소, 메틸 또는 페닐이며,

<25> k는 1-30의 정수이고,

<26> m은 0-30의 정수이며;

<27> X는 $-C(=O)-(CH_2)_a-C(=O)-O-M$ 이고, 여기서 a는 0-4의 정수이며, M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이고;

<28> I는 에틸렌글리콜(ethylene glycol), 프로판디올(propandiol), 부탄디올(butandiol), 펜탄디올(pentandiol), 헥산디올(hexandiol) 등의 디올, 또는 글리세롤(glycerol), 에리쓰리톨(erythritol), 쓰레이톨(threitol), 펜타에리쓰리톨(pentaerythritol), 자일리톨(xylitol), 아도니톨(adonitol), 솔비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 또는 팔라티노즈(palatinose), 말토즈 모노하이드레이트(maltose monohydrate), 말티톨(maltitol) 등의 이당류 또는 D-라피노즈

펜타하이드레이트(D-raffinose pentahydrate) 등의 삼당류로부터 선택되는 3-12 개의 하이드록시기를 갖는 폴리올이며;

<29> n은 2-12의 정수로서, I가 갖는 하이드록시기의 개수와 같다.

<30> 둘째, 본 발명은

<31> 1) 개시제와 촉매의 존재 하에 락타이드계 모노머를 중합반응시켜 분지형 폴리락트산을 얻고;

<32> 2) 단계 1)에서 얻은 분지형 폴리락트산을 수산화성 유기용매에 용해시킨 후, pH 7 이상의 수용액을 가하여 분지형 폴리락트산을 정제한 후, 진공 건조하여 분말 형태의 분지형 폴리락트산을 얻고;

<33> 3) 단계 2)에서 얻은 분지형 폴리락트산 유도체를 석시닉 언하이드라이드 또는 디클로라이드 화합물과 반응시켜 카복시 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체를 얻고;

<34> 임의로, 4) 단계 3)에서 얻은 분지형 폴리락트산 유도체에 알칼리 금속염을 가하여 카복시 알칼리 금속염 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체를 얻는 단계를 포함하는, 분지형 폴리락트산 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

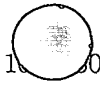
<35> 셋째, 본 발명은 상기 분지형 폴리락트산 유도체를 함유하는 수난용성 약물 전달체용 조성물에 관한 것이다.

<36> 넷째, 본 발명은 상기 분지형 폴리락트산 유도체 및 수난용성 약물을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<37> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.



- <38> 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체에서 하나의 분지를 이루는 R은 생체적합성이 우수하고 생분해성인 고분자이며, 락타이드, 글리콜라이드, 카프로락톤, 1,4-디옥산-2-온, 또는 만델릭산 중에서 선택되는 하나 이상으로 이루어지는 단일 중합체 또는 공중합체, 또는 폴리오르소에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리포스파진, 폴리아미노산 또는 폴리카보네이트 중에서 선택되는 단일 중합체 또는 공중합체이다. 더욱 바람직하게는, 락타이드, 글리콜라이드, 카프로락톤, 1,4-디옥산-2-온 또는 만델릭산 중에서 선택되는 하나 이상으로 이루어진 단일 중합체 또는 공중합체이다. R의 분자량은 300 내지 2,000 달톤인 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 500 내지 1,500 달톤이다.
- <39> 본 발명의 분지형 폴리락트산의 총 분자량은 하나의 분지를 이루는 R의 분자량에 분지 개수를 곱한 값이다. 예를 들면, 화학식 1에서 n이 6이면, 6-arm 분지형 폴리락트산 유도체가 얻어지고, 총 분자량은 1,800 내지 12,000 달톤이 되고, 더욱 바람직하게는 2,000 내지 10,000 달톤이 된다. 이와 같이 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 총 분자량이 증가하여 수용액에서 미셀을 형성할 때 안정한 미셀을 형성할 수 있게 되며, 미셀 내부에 난용성 약물을 가용화하여 안정하게 유지할 수 있게 된다.
- <40> 또한, 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 분지를 이루는 각각의 고분자 쇠 말단에 카복시기 또는 카복시 알칼리 금속염기를 갖는다. 바람직하게는, 고분자 쇠의 말단기가 카복시 알칼리 금속염기이다. 카복시 알칼리 금속염기는 나트륨, 칼륨 또는 리튬의 1가 금속 이온염 형태의 분지형 폴리락트산 유도체를 형성한다.
- <41> 상기 폴리락트산 유도체가 수용액에서 고분자 미셀을 형성하기 위해서는 폴리락트산 유도체의 분자 내에 존재하는 친수성기와 소수성기가 균형을 이루어야 한다. 선형 폴리락트산의 경우, 친수성 작용을 하는 카복시기가 하나 존재하므로, 고분자 미셀을 형성할 수 있는 분자



량이 500-2,000 달톤이다. 이와 같은 선형 폴리락트산이 여러 개 결합되어 있는 본 발명의 분지형 폴리락트산은 친수성 작용을 하는 카복시기가 분지마다 존재하므로 친수성 부분이 증가하고, 증가된 친수성 부분과 균형을 이루기 위해서는 소수성 부분도 증가될 수 있다. 따라서, 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 안정성을 향상시키기 위해서 소수성을 갖는 에스테르 부분의 분자량을 증가시켜도 수용액에서 고분자 미셀을 형성할 수 있게 된다. 그 결과, 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 안정성이 향상된 미셀을 형성할 수 있다.

<42> 본 발명의 실시예에서 확인한 바와 같이, 화학식 1의 분지형 폴리락트산 유도체는 pH에 따라 용해도가 변화하는데, pH 4 이상의 수용액에서는 완전히 용해되어 육안으로 관찰 시 맑은 용액 상태로 관찰되나, pH를 4 이하로 조절하는 경우 분지형 폴리락트산 유도체가 석출된다(도 4 참조). 한편, 생분해성 고분자는 일반적으로 pH 10 이상에서 가수분해되므로, 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 pH 1-10 범위에서 사용할 수 있으며, 상기 고분자가 생분해성 고분자이고 pH 4 이상의 수용액에서 완전히 용해됨을 고려할 때, pH 4-8 범위에서 제조하고 사용하는 것이 바람직하다.

<43> 본 발명에 따른 분지형 폴리락트산 유도체는

<44> 1) 개시제와 촉매의 존재 하에 락타이드계 모노머를 중합반응시켜 분지형 폴리락트산을 얻고;

<45> 2) 단계 1)에서 얻은 분지형 폴리락트산을 수산화성 유기용매에 용해시킨 후, pH 7 이상의 수용액을 가하여 분지형 폴리락트산을 정제한 후, 진공 건조하여 분말 형태의 분지형 폴리락트산을 얻고;



- <46> 3) 단계 2)에서 얻은 분지형 폴리락트산 유도체를 석시닉 언하이드라이드 또는 디클로라이드 화합물과 반응시켜 카복시 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체를 얻고;
- <47> 4) 단계 3)에서 얻은 분지형 폴리락트산 유도체에 알칼리 금속염을 가하여 카복시 알칼리 금속염 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체를 얻는:
- <48> 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <49> 상기 제조방법에서 단계 4)는 생략될 수 있으며, 단계 4)를 생략하는 경우에는 금속 이온으로 치환되지 않은 카복시기를 말단에 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체가 형성된다.
- <50> 단계 1)에서, 개시제로는 에틸렌글리콜, 프로판디올, 부탄디올, 펜탄디올, 헥산디올 등의 디올, 글리세롤, 에리쓰리톨, 쓰레이톨, 펜타에리쓰리톨, 자일리톨, 아도니톨, 솔비톨, 만니톨이나, 팔라티노즈, 말토즈 모노하이드레이트, 말티톨 등의 이당류 또는 D-라피노즈 펜타하이드레이트 등의 삼당류로부터 선택되는 3-12 개의 하이드록시기를 갖는 폴리올이 사용된다. 이 때 이당류 또는 다당류를 개시제로 사용하면 보다 많은 분지를 갖는 분지형 폴리락트산 유도체를 합성하는 것도 가능하다.
- <51> 이러한 개시제는 모두 하이드록시기를 가지고 있고, 이 하이드록시기에 락타이드가 개환 결합되면서 고분자가 합성된다. 즉, 개시제가 갖는 하이드록시기의 개수에 따라 고분자의 분지 개수가 정해진다. 상기 언급한 개시제 중 어느 것을 선택하더라도 반응공정의 변화 없이 분지형 폴리락트산 유도체를 합성할 수 있다. 다만, 분지의 개수만 변할 뿐이다.
- <52> 상기 개시제를 정량한 후, 약 80 °C의 온도에서 진공펌프를 이용하여 수분을 제거한다. 여기에 촉매를 톨루엔에 녹여 첨가한다. 그 후 진공 조건에서 톨루엔을 제거하고 락타이드 단량체를 넣어 100-160 °C의 온도 범위에서 25-0.1 mmHg의 감압 조건 하에서 6-24 시간 중합반응

시켜 분지형 폴리락트산을 얻는다. 이 때, 촉매는 단량체의 0.1wt%로 사용하는 것이 바람직하다. 단계 1)에서 촉매로 사용할 수 있는 것으로는 주석 2-에틸헥사노에이트, 주석 옥토에이트(stannous octoate) 등이 있다.

<53> 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체의 분자량은 반응에 참가하는 디올 또는 폴리올 개시제와 단량체의 몰 비율에 따라 조절할 수 있다. 에틸렌글리콜, 프로판디올, 부탄디올, 펜타디올 또는 헥산디올을 개시제로 사용할 경우, 2-arm 폴리락트산이; 글리세롤을 개시제로 사용할 경우, 3-arm 폴리락트산이; 에리트리톨, 펜타에리트리톨 또는 쓰레이톨을 개시제로 사용할 경우, 4-arm 폴리락트산이; 아도니톨 또는 솔비톨을 개시제로 사용할 경우, 5-arm 폴리락트산이; 솔비톨 또는 만니톨을 개시제로 사용할 경우, 6-arm 폴리락트산이; 이당류 또는 삼당류 등을 개시제로 사용할 경우, 7 개 이상의 분지를 가진 폴리락트산이 합성된다.

<54> 단계 2)에서는, 단계 1)에서 얻어진 폴리락트산을 수산화성 유기용매에 용해시킨 후 미반응된 선형의 폴리락트산을 제거한다. 수-산화성 유기용매로는 아세톤, 아세토니트릴 등을 사용하는 것이 바람직하다.

<55> 개시제와 반응하지 않은 선형 폴리락트산은 pH 7 이상의 중성 또는 알칼리 수용액 등에 녹여서 제거한다. pH 7 이상의 중성 또는 알칼리 수용액은 특별히 한정되지는 않지만, 탄산수소나트륨 수용액을 사용하는 것이 바람직하다. 이와 같은 정제과정을 2 회 이상 실시한 후, 증류수로 고분자를 세척하고 진공 건조하여 분말 형태의 분지형 폴리락트산을 얻는다.

<56> 단계 3)에서는, 분말형 폴리락트산에 석시닉 언하이드라이드 또는 디클로라이드 화합물을 가하여 폴리락트산의 하이드록시 말단에 카복시기를 도입하게 된다. 이 반응은 바람직하게는 밀봉된 조건에서 6 시간 이상 수행하는 것이 바람직하다. 또한, 석시닉 언하이드라이드; 또는 옥살릴 클로라이드, 말로닐 클로라이드, 글루타릴 클로라이드, 석시닐 클로라이드 또는

아디포일 클로라이드와 같은 디클로라이드 화합물을 선택하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 석시닉 언하이드라이드를 사용한다.

<57> 반응에 사용되는 석시닉 언하이드라이드 또는 디클로라이드 화합물은 폴리락트산 유도체의 말단 하이드록시기 몰수의 약 1-2 배로 첨가하는 것이 바람직하다. 이렇게 생성된 분지형 폴리락트산 유도체는 아세톤에 녹여서 증류수에서 침전시키고, 침전된 고분자를 여과하여 다시 증류수로 세척한 후, 세척한 고분자를 증류수에 넣고 탄산수소나트륨을 소량 첨가하면서, 50-70 °C에서 완전히 녹인다. 미반응 고분자는 녹지 않기 때문에 여과하여 제거한다. 완전히 녹인 고분자 수용액에 염산 1 N 수용액을 소량씩 첨가하면서 생성된 고분자를 침전시킨다. 침전된 고분자를 증류수로 3 회 이상 세척하고 진공 건조하여 카복시 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체(multi-arm PLA-COOH)를 얻는다. 이 카복시 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체는 분지마다 카복시 말단기를 갖는다.

<58> 또한, 단계 4)에서는 단계 3)에서 얻어진 폴리락트산 유도체를 아세톤 또는 아세톤 수용액에 용해시킨 후, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨 또는 탄산리튬 등과 같은 금속 이온염을 소량 첨가하면서 중화시킨 후, 용매를 증발시켜 금속 이온염 형태의 분지형 폴리락트산 유도체를 얻는다.

<59> 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 pH 4 이상의 수용액 중에서 고분자 미셀을 형성하여, 난용성 약물 전달체로 이용될 수 있다. 즉, 난용성 약물을 인체에 경구 또는 비경구로 투여하기 위하여, 본 발명의 폴리락트산 유도체를 이용하여 pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성하고, 형성된 미셀 내부에 난용성 약물을 함유시켜 가용화한다. 난용성 약물을 함유한 고분자 미셀을 인체에 투여하면, 난용성 약물은 폴리락트산 유도체에 의해 형성된 미셀 내에서 안정한 상태를 유지하면서 서서히 용출되어 약리효과를 나타낸다.



00087459

출력 일자: 2004/11/25

<60> 본 발명의 폴리락트산 유도체를 이용하여 가용화할 수 있는 난용성 약물은 물에 대한 용해도가 10 mg/ml 이하인 난용성 약물이면 그 어떤 것이라도 사용가능하다. 대표적인 난용성 약물로는 파클리탁셀, 케토코나졸, 이트라코나졸, 사이클로스포린, 시사프라이드, 아세트아미노펜, 아스피린, 아세틸살리실산, 인도메타신, 나프로센, 와파린, 파파베린, 티오아벤다졸, 미코나졸, 시나리진, 독소루비신, 오메프라졸, 콜레칼시페롤, 멜팔란, 니페디핀, 디곡신, 벤조산 트립토판, 타이로신, 페닐알라닌, 아즈트레오남, 이부프로펜, 펜옥시메틸페니실린, 탈리도마이드, 메틸테스토스테론, 프로클로르페라진, 하이드로코티손, 디데옥시퓨린 뉴클레오사이드, 비타민 D2, 술폰아미드, 술폰일우레아, 파라아미노벤조산, 멜라토닌, 벤질페니실린, 클로람부실, 디아제핀, 디기톡신, 하이드로코티손 뷰레이트, 메트로니다졸 벤조산염, 톨부타마이드, 프로스타글란딘, 플루드로코티손, 그리세오폴빈, 미코나졸 질산염, 류코트라이엔 비포 억제제, 프로프라놀롤, 테오필린, 플러비프로펜, 벤조산 나트륨, 벤조산, 리보플라빈, 벤조디아제핀, 페노바비탈, 글리뷰라이드, 설파이아진, 설파에틸티아디아졸, 디클로페낙 나트륨, 피니로인, 히오리다진 하이드로클로라이드, 브로피리민, 하이드로클로로티아지드, 플로코나졸 등이 있다. 그 밖에도, 항생제, 소염 진통제, 마취제, 호르몬류, 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 고지질증 치료제, 항바이러스제, 파킨슨병 치료제, 치매 치료제, 항구토제, 면역억제제, 궤양 치료제, 변비 치료제 또는 항말라리아제로 사용되는 난용성 약물들이 포함된다.

<61> 상기 난용성 약물은 폴리락트산 유도체로 형성된 미셀 내부에 적절히 포함되기 위하여, 폴리락트산 유도체 80.0-99.9 중량%, 난용성 약물 0.1-20.0 중량% 함량으로 첨가된다.

<62> 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체는 난용성 약물을 함유한 미셀 형태로 제조되어 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여는 난용성 약물을 혈관, 피하, 근육 등의 경로로 주사하며, 특히 상기 폴리락트산 유도체에 난용성 약물을 함께 혼합한 후 근육 또는 피하에

주사한다. 또한 경구 투여는 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체에 난용성 약물을 혼합한 후 정제 또는 캡슐 형태로 제조하여 투여할 수 있다. 또한, 비경구 투여는 pH 6-7인 체액에서 미셀이 형성되게 하는 제형으로 제조하며, 경구 투여는 pH 1-2인 위장에서는 약물이 방출되지 않고, pH 6-7인 소장에서는 미셀 형태로 약물을 가용화시켜 방출하는 제형으로 제조할 수 있다.

<63> 본 발명의 난용성 약물이 함유된 약학적 조성물은 경구 투여 시 위를 거쳐 소장으로 이동한다. 이 때 위의 pH는 소장의 pH에 비해 낮으며, 본 발명의 약학적 조성물에 포함된 폴리락트산은 낮은 pH에서는 정제 또는 캡슐 형태를 그대로 유지하여 약물이 방출되지 않는다. 그러나 pH 6-7인 소장으로 이동한 약학적 조성물은 약물을 포함하는 미셀 형태로 서서히 가용화되어 약물이 방출되면서 소장에서 흡수된다. 이러한 특성은 낮은 pH에서 불안정한 약물이 낮은 pH 용액에서 방출되는 것을 막아 약물의 안정성을 향상시키며, pH 1-2의 용액에서 석출되어 위궤양 등의 부작용을 나타내는 소염진통제 등은 위에서는 방출되지 않고 pH 6-7인 소장에서 방출되도록 하여 약물의 부작용을 감소시키고 약효를 향상시킬 수 있는 장점이 있다.

<64> 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체를 이용하여 난용성 약물을 함유한 미셀을 제조하는 방법은 아래와 같다.

<65> 본 발명의 분지형 폴리락트산 유도체 및 난용성 약물을 아세톤, 아세트산 에틸, 아세트 니트릴, 디클로로메탄, 에탄올, 메탄올, 클로로포름 또는 아세트산에 녹인 후 유기용매를 제거하고, 폴리락트산 유도체 및 난용성 약물의 균일한 혼합물을 제조한다. 얻어진 혼합물에 증류수를 가하고 수용액의 pH를 4-8로 조절하면 저절로 약물 함유 미셀이 형성된다. 이 난용성 약물 함유 미셀 수용액을 동결건조한다.

<66> 또한, 경구제제로 제조하기 위해서는 상기 폴리락트산 유도체와 난용성 약물을 유기용매에 용해시킨 후 용매를 제거하고, 생성된 폴리락트산 유도체와 난용성 약물의 혼합물을 경구용 부형제와 혼합하여 정제를 제조하거나, 캡슐에 충전한다.

<67> 본 발명의 실시예에서 확인한 바에 따르면, 난용성 약물인 파클리탁셀을 이용하여 가용화 실험을 수행한 결과, 미셀의 크기가 20-50 nm이고, 상기 난용성 약물의 용해도가 15-35 mg/ml로 가용화된다.

<68> 이하 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 구체적으로 설명하나, 이들은 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이하 실시예 및 실험예에 의해 한정되거나 제한되는 것은 아니다.

<69> 제조예 1: 3-arm PLA-OH(Mn~3,000) 합성

<70> 글리세롤(1 g; 0.011 mol)을 정지마개(stop cock)가 달린 100 ml 플라스크에 넣었다. 80 °C로 가열된 오일 배스에 담그고, 진공 조건에서 30 분 정도 수분을 제거하였다.

<71> 여기에 촉매로서 주석 옥토에이트를 톨루엔에 녹여서 락타이드의 0.1wt% 만큼 첨가하였다. 진공에서 톨루엔을 제거하고 락타이드(35.8 g; 0.249 mol; 약 10wt%)를 첨가하고 락타이드가 완전히 녹을 때까지 마그네틱 바를 이용하여 저어준 후, 반응기 내부를 진공으로 하여 밀봉하였다. 중합온도를 125-130 °C에 설정하고, 진공 조건에서 6 시간 정도 중합반응시켰다. 합성된 고분자는 아세톤에 녹였다. 고분자가 완전히 녹은 아세톤 용액에 탄산수소나트륨 수용액(0.2 N)을 소량씩 가하여 pH 7-8로 조절하고 저어준 후 고분자를 침전시켰다.

<72> 침전된 고분자를 증류수에 3-4 회 세척한 후, 진공 건조하여 분말 형태의 3-arm PLA-OH(31 g, 수율 95%)를 얻었다. 얻어진 고분자의 수평균 분자량을 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(도 1)으로 결정하였으며, 2,969 달톤이었다.

<73> 제조예 2: 3-arm PLA-OH($M_n \sim 1,000$) 합성

<74> 글리세롤을 3 g 사용하는 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-OH(29.5 g, 수율 91%)를 얻었다.

<75> 제조예 3: 3-arm PLA-OH($M_n \sim 2,000$) 합성

<76> 글리세롤을 1.5 g 사용하는 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-OH(30 g, 수율 92%)를 얻었다.

<77> 제조예 4: 3-arm PLA-OH($M_n \sim 4,000$) 합성

<78> 글리세롤을 0.75 g 사용하는 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-OH(30 g, 수율 92%)를 얻었다.

<79> 제조예 5: 5-arm PLA-OH($M_n \sim 4,000$) 합성

<80> 자일리톨(1 g, 0.007 mol)을 사용하고, 락타이드(29 g)를 사용하는 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 5-arm PLA-OH(25 g, 수율 95%)를 얻었다.



<81> 실시예 1: 3-arm PLA-COOH(Mn~3,000) 합성

<82> 제조예 1에서 합성된 3-arm PLA-OH(100 g; 0.033 mol)를 1 구 플라스크에 넣고, 125 °C 에서 진공 조건으로 1 시간 동안 고분자에 함유된 수분을 완전히 제거하였다. 고분자의 하이드록시 말단기 몰수[0.033×8(가지 수)=0.099 mol]에 대해서 석시닉 언하이드라이드(19.8 g; 0.198 mol)를 첨가한 후, 반응기를 밀봉하고 125 °C 반응온도에서 6 시간 반응시켰다. 얻어진 고분자를 녹인 아세톤 용액에 이번에는 증류수를 소량씩 가하여 고분자를 침전시켰다. 침전된 고분자는 60 °C에서 탄산수소나트륨 수용액에 완전히 녹였다. 녹지 않는 부분이 있으면 여과하여 제거하였다. 여기에 염산(1 N) 수용액을 소량씩 첨가하면서 3-arm PLA-COOH를 침전시켰다. 얻어진 고분자를 물로 3 회 세척하여, 진공으로 건조시켰다. 얻어진 3-arm PLA-COOH의 수평균 분자량을 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(도 2)으로 결정하였으며, 3,108 달톤이었다.

<83> 실시예 2: 3-arm PLA-COOH(Mn~1,000) 합성

<84> 제조예 2에서 합성된 3-arm PLA-OH(33 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-COOH를 얻었다.

<85> 실시예 3: 3-arm PLA-COOH(Mn~2,000) 합성

<86> 제조예 3에서 합성된 3-arm PLA-OH(66 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-COOH를 얻었다.

<87> 실시예 4: 3-arm PLA-COOH(Mn~4,000) 합성

<88> 제조예 4에서 합성된 3-arm PLA-OH(132 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-COOH를 얻었다.

<89> 실시예 5: 5-arm PLA-COOH(Mn~4,000) 합성

<90> 제조예 5에서 합성된 5-arm PLA-OH(80 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 5-arm PLA-COOH를 얻었다.

<91> 실시예 6: 3-arm PLA-COONa(Mn~3,000) 합성

<92> 실시예 1에서 합성된 3-arm PLA-COOH를 아세톤에 녹인 후, 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 교반기를 장치한 후 상온에서 천천히 저어 주었다. 여기에 탄산수소나트륨 수용액(1 N)을 천천히 가하여 중화시켰다. 소량의 아세톤 용액을 취하여 다량의 증류수에 희석하고 pH가 7인 것을 확인한 후, 무수 황산마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거한 후 여과하고, 용매 증발기로 아세톤을 증발시키고 흰색의 고체를 얻었다. 이를 다시 무수 아세톤에 녹인 후 여과하여 무수 아세톤에 녹지 않는 물질을 제거한 후, 아세톤을 증발시켜 흰색 고체 상태의 3-arm PLA-COONa를 얻었다.

<93> 얻어진 3-arm PLA-COONa의 수평균 분자량을 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(도 3)으로 결정하였으며, 3,085 달톤이었다.

<94> 실시예 7: 3-arm PLA-COONa(Mn~1,000) 합성



00087459

출력 일자: 2004/11/25

<95> 실시예 2에서 합성된 3-arm PLA-COOH를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-COONa를 얻었다.

<96> 실시예 8: 3-arm PLA-COONa(Mn~2,000) 합성

<97> 실시예 3에서 합성된 3-arm PLA-COOH를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-COONa를 얻었다.

<98> 실시예 9: 3-arm PLA-COONa(Mn~4,000) 합성

<99> 실시예 4에서 합성된 3-arm PLA-COOH를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLA-COONa를 얻었다.

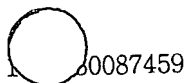
<100> 실시예 10: 5-arm PLA-COONa(Mn~4,000) 합성

<101> 실시예 5에서 합성된 5-arm PLA-COOH를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법으로 수행하여 5-arm PLA-COONa를 얻었다.

<102> 제조예 6: 3-arm PLGA-OH(Mn~3000) 합성

<103> 락타이드(20.2 g; 0.14 mol)와 함께 글리콜라이드(16.3 g, 0.14 mol)를 사용하는 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLGA-OH를 얻었다.

<104> 실시예 11: 3-arm PLGA-COOH(Mn~3,000) 합성



출력 일자: 2004/11/25

<105> 제조예 6에서 합성된 3-arm PLGA-OH(100 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLGA-COOH를 얻었다.

<106> 실시예 12: 3-arm PLGA-COONa(Mn~3,000) 합성

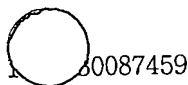
<107> 실시예 11에서 합성된 3-arm PLGA-COOH를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법으로 수행하여 3-arm PLGA-COONa를 얻었다.

<108> 실시예 13: 3-arm PLA-COOH(Mn~3,000) 합성

<109> 제조예 1에서 합성된 3-arm PLA-OH(100 g; 0.033 mol)를 1 구 플라스크에 넣고, 125 °C에서 진공 조건으로 1 시간 동안 고분자에 함유된 수분을 완전히 제거하였다. 건조된 고분자를 아세톤(200 ml)에 완전히 녹인 후, 반응 온도를 50 °C로 설정하였다. 고분자의 하이드록시 말단기 몰수($0.033 \times 8 = 0.099$ mol)에 대해서 석시닐 클로라이드(55 ml; 0.495 mol)를 첨가하였다. 반응기 내부로 질소를 흘려주면서 12 시간 반응시켰다. 얻어진 고분자를 녹인 아세톤 용액을 증류수에 소량 첨가하면서 고분자를 침전시켰다. 침전된 고분자를 증류수로 세척한 후, 침전된 고분자는 60 °C에서 탄산수소나트륨 수용액에 완전히 녹였다. 녹지 않는 부분이 있으면 여과하여 제거하였다. 여기에 염산(1 N) 수용액을 소량씩 첨가하면서 3-arm PLA-COOH를 침전시켰다. 얻어진 고분자를 물로 3 회 세척하여, 진공으로 건조시켰다.

<110> 비교예 1: 선형 폴리락트산 나트륨염(D,L-PLA-COONa) 합성

<111> (1) D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 1



출력 일자: 2004/11/25

<112> D,L-락트산 100 g을 250 mL의 삼구 둥근 바닥 플라스크에 넣고 교반기를 장치한 후, 80 °C로 가열한 기름 증탕에서 가열 및 감압 아스피레이터로 25 mmHg로 감압하면서 1 시간 동안 반응시켜 과량으로 존재하는 수분을 제거하였다. 반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 후 반응을 종결하고, 생성된 반응물에 1 L의 증류수를 가하여 고분자를 석출시켰다. 석출된 고분자를 증류수에 다시 가하여, pH 4 이하의 수용액에서 용해되는 저분자량의 올리고머를 제거한 후, 석출된 고분자를 1 L의 증류수에 다시 가하였다. 여기에 탄산수소나트륨을 소량씩 가하여 수용액의 pH가 6-8이 되게 하여 고분자를 완전히 용해시켰다. 이 때 물에 용해되지 않는 고분자는 원심분리 또는 여과 등의 방법으로 분리하여 제거하였다.

<113> 1 N 염산 수용액을 소량씩 가하여 다시 수용액을 pH 2로 조절하면서 고분자를 수용액에서 석출시켰다. 석출된 고분자를 증류수로 2 회 더 헹군 후 분리하여 감압 하에서 건조하여 비결정성 올리고머(D,L-폴리락트산 66 g, 수율 66%)를 얻었다. 이 때 얻어진 수평균 분자량은 1,140 달톤이었다.

<114> (2) 선형 폴리락트산 나트륨염(PLA-COONa)의 합성 1

<115> 상기 비교예 1의 (1)에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1,140 달톤)을 아세톤에 녹인 후, 둥근 바닥 플라스크에 넣고 교반기를 장치하였다. 상온에서 천천히 저어준 후 탄산수소나트륨 수용액(1 N)을 천천히 가하여 중화시켰다.

<116> 소량의 아세톤 용액을 취하여 다량의 증류수에 희석하여 pH가 7인 것을 확인한 후, 무수 황산마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거한 후 여과하고, 용매 증발기로 아세톤을 증발시키고 흰색의 고체를 얻었다. 이를 다시 무수 아세톤에 녹인 후 여과하여 무수 아세톤에 녹지 않



00087459

출력 일자: 2004/11/25

는 물질을 제거한 후, 아세톤을 증발시켜 흰색의 고체 상태의 D,L-폴리락트산 나트륨염(수율 96 %)을 얻었다.

<117> 비교예 2: 선형 폴리락트산 나트륨염(D,L-PLA-COONa) 합성

<118> (1) D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 2

<119> 반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 5 mmHg로 감압한 조건에서 24 시간 반응시킨 것을 제외하고는 비교예 1의 (1)과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-폴리락트산을 75 g(수율 75 %) 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 2,500 달톤이었다.

<120> (2) 폴리락트산 나트륨염(PLA-COONa)의 합성 2

<121> 비교예 2의 (1)에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 2,500 달톤)을 사용하는 것을 제외하고는, 비교예 1의 (2)와 동일한 방법으로 수행하여 폴리락트산 나트륨염(수율 95%)을 합성하였다.

<122> 실험예 1: 분자량에 따른 미셀 형성

<123> 수평균 분자량이 1,000, 2,000, 3,000 및 4,000 달톤인 3-arm 분지형 폴리락트산 나트륨염을 각각 증류수에 녹인 후, 형성된 미셀의 입자크기를 DLS(dynamic light scatter, ZetaPlus, Brookhaven Instruments Corp.)를 이용하여 측정하였다. 입자 크기에 대한 결과는 표 1에 나타낸 바와 같다.

<124>

【표 1】

	고분자(분자량)	미셀의 평균 크기 (nm)	고분자 수용액 농도 (mg/ml)	CMC ($\mu\text{g/ml}$)
비교예 1	D,L-PLA-COONa(1,140)	15	20	750
비교예 2	D,L-PLA-COONa(2,500)	측정 불능	20	-
실시예 6	3-arm PLA-COONa(3,000)	22	20	75
실시예 7	3-arm PLA-COONa(1,000)	측정 불능	20	-
실시예 8	3-arm PLA-COONa(2,000)	14	20	100
실시예 9	3-arm PLA-COONa(4,000)	26.3	20	30

<125> 표 1에서 나타낸 바와 같이, 비교예 2에서 D,L-PLA-COONa는 물에 녹지 않아서 미셀의 크기를 측정하지 못했다. 이처럼 선형의 폴리락트산 금속염은 친수성으로 작용하는 카복시기가 하나 존재하기 때문에, 소수성 부분의 분자량이 한계값(약 2,000)을 넘으면 소수성이 증가하여 물에 녹지 않는 고분자가 되는 것을 알 수 있다. 그러나 실시예 6 및 실시예 9의 분지형 고분자는 여러 개의 카복시기가 존재하므로 분자량이 증가하여도 물에 녹아서 미셀을 형성하고, 형성된 미셀의 크기는 비교예 1 보다 크게 된다.

<126> 한편, 실시예 7에서 측정 불능으로 나타난 것은, 3 개의 말단기에 존재하는 카복시기의 친수성에 비해서 소수성 부분이 너무 적기 때문에 미셀을 형성하지 못하고 용해되었기 때문이다. CMC를 비교하여도 분자량이 높을수록 낮은 CMC 값을 가진다. 이는 분자량이 높을수록 수용액에서 안정한 미셀을 형성한다는 것을 보여준다.

<127> 선형 폴리락트산 유도체인 경우, 미셀을 형성할 수 있는 고분자의 분자량은 최대 2,000 달톤이지만, 분지형 폴리락트산 유도체의 경우, 최대 12,000 달톤의 분자량까지도 수용액에서 미셀을 형성할 수 있기 때문에, 보다 더 안정한 미셀을 형성할 수 있게 된다.

<128> 실험예 2: 난용성 약물의 가용화 시험



00087459

출력 일자: 2004/11/25

<129> 상기 실시예에서 합성한 분지형 폴리락트산 나트륨염과 파클리탁셀을 아세톤, 에탄올, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 디클로로메탄 및 클로로포름의 유기용매에 각각 녹여서 맑은 용액을 제조한 후, 진공 증발기로 유기용매를 제거하고, 난용성 약물과 올리고머의 균일한 혼합물을 제조하였다. 이를 pH 4-8인 수용액에 녹였다. 생성된 난용성 약물 함유 미셀 수용액을 구멍 크기가 200 nm인 멤브레인 필터를 이용하여 용해되지 않은 약물을 제거한 후, 수용액 중의 약물 농도를 액체 크로마토그래피로 정량하였다. 그 결과는 표 2에 나타낸 바와 같다.

<130> 【표 2】

고분자(분자량)	난용성 약물	약물 조성비(%)	미셀 크기(nm)	약물 용해도(mg/ml)
PLA-COONa(1,140)	파클리탁셀	5	14	25
PLA-COONa(1,140)	파클리탁셀	10	24	20
PLA-COONa(1,140)	파클리탁셀	15	30	15
3-arm PLA-COONa(3,000)	파클리탁셀	10	33	27
3-arm PLA-COONa(2,000)	파클리탁셀	10	25	22
3-arm PLA-COONa(4,000)	파클리탁셀	10	39	32

<131> 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 분지형 폴리락트산 금속염은 대표적인 난용성 약물인 파클리탁셀을 효과적으로 가용화할 수 있음을 알 수 있다. 즉, 난용성 약물인 파클리탁셀은 물에 대한 용해도가 0.01 mg/ml 이하이지만, 본 발명의 분지형 폴리락트산 금속염을 사용하면 15-35 mg/ml의 많은 약물을 미셀 형태로 가용화할 수 있기 때문에 많은 약물을 안정하게 체내에 투여할 수 있게 된다.

<132> 실험예 3: pH에 따른 분지형 폴리락트산 유도체의 용해도

<133> 실시예 9에서 합성한 분지형 폴리락트산 나트륨염의 pH에 따른 수용액에서의 용해도를 측정하기 위하여, 염산(1 N) 수용액을 사용하여 pH 2로 조절된 수용액과 증류수에 분지형 폴리락트산 나트륨염을 용해시킨 후, 수용액을 관찰하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.



<134> 도 4에 나타난 바와 같이, pH가 2-3인 범위에서는 분지형 폴리락트산 유도체 용액은 가용화되지 않아서 고분자가 침전되어 있는 것을 확인할 수 있으며, 체액과 유사한 범위인 pH 6-7에서는 분지형 폴리락트산 유도체가 가용화되어 투명한 액체가 형성됨을 확인할 수 있었다. 또한, 옅은 하늘색을 띄는 것은 수용액에서 형성된 미셀 때문인 것으로 판단되었다.

【발명의 효과】

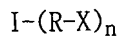
<135> 이상 살펴본 바와 같이, 일 말단이 카복시산 또는 카복시산 알칼리 금속염의 형태이며 수평균 분자량이 2,000-10,000 달톤인, 본 발명에 따른 분지형 폴리락트산 유도체는 pH 4 이상의 수용액에 용해되어 친수성 및 소수성기가 균형을 이루어 미셀을 형성할 수 있으며, 이 때 형성된 미셀의 크기가 20-50 nm로 난용성 약물의 전달체로 바람직하다. 본 발명의 폴리락트산 유도체는 분지형 구조를 갖기 때문에 여러 개의 친수성 말단기가 존재하여 높은 분자량의 폴리락트산도 수용액에서 용해될 수 있다. 또한, 상기 미셀은 난용성 약물을 내부에 함유하여 다양한 형태의 약물 전달체로 응용 가능하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

화학식 1의 분지형 폴리락트산 유도체:

[화학식 1]



상기 식에서,

R은 $-[R_1]_k-[R_2]_m-$ 이고,

여기서 R_1 은 $-C(=O)-CHZ-O-$ 이며,

R_2 는 $-C(=O)-CHY-O-$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-O-$ 또는 $-C(=O)-CH_2-O-CH_2CH_2-O-$ 이고, 여기

서 Z 및 Y는 각각 수소, 메틸 또는 페닐이며,

k 는 1-30의 정수이고,

m은 0-30의 정수이며;

X 는 $-C(=O)-(CH_2)_a-C(=O)-O-M$ 이고, 여기서 a는 0-4의 정수이며, M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이고;

I는 디올 또는 3-12 개의 하이드록시기를 갖는 폴리올이며;

n은 2-12의 정수로서, I가 갖는 하이드록시기의 개수와 같다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 1,000-12,000 달톤의 수평균 분자량을 갖는 폴리락트산 유도체.



출력 일자: 2004/11/25

【청구항 3】

제1항에 있어서, 락타이드, 글리콜라이드, 카프로락톤, 1,4-디옥산-2-온 및 만델릭산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상으로 이루어진 단일 중합체 또는 공중합체인 폴리락트산 유도체.

【청구항 4】

제1항에 있어서, M이 나트륨, 칼륨 또는 리튬인 폴리락트산 유도체.

【청구항 5】

제1항에 있어서, I가 에틸렌글리콜(ethylene glycol), 프로판디올(propandiol), 부탄디올(butandiol), 펜탄디올(pentandiol), 헥산 디올(hexandiol), 글리세롤(glycerol), 에리쓰리톨(erythritol), 쓰레이톨(threitol), 펜타에리쓰리톨(pentaerythritol), 자일리톨(xylitol), 아도니톨(adonitol), 솔비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 팔라티노즈(palatinose), 말토즈 모노하이드레이트(maltose monohydrate), 말티톨(maltitol) 또는 D-라피노즈 펜타하이드레이트(D-raffinose pentahydrate)로부터 선택되는 폴리락트산 유도체.

【청구항 6】

제1항에 있어서, pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성하는 폴리락트산 유도체.

【청구항 7】

1) 개시제와 촉매의 존재 하에 락타이드계 모노머를 중합반응시켜 분지형 폴리락트산을 얻고;

2) 단계 1)에서 얻은 분지형 폴리락트산을 수산화성 유기용매에 용해시킨 후, pH 7 이상의 수용액을 가하여 분지형 폴리락트산을 정제한 후, 진공 건조하여 분말 형태의 분지형 폴리락트산을 얻고;

3) 단계 2)에서 얻은 분지형 폴리락트산 유도체를 석시닉 언하이드라이드 또는 디클로라이드 화합물과 반응시켜 카복시 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체를 얻는:

단계를 포함하는 제1항 내지 제6항에 따른 분지형 폴리락트산 유도체의 제조방법.

【청구항 8】

제7항에 있어서,

4) 단계 3)에서 얻은 분지형 폴리락트산 유도체에 알칼리 금속염을 가하여 카복시 알칼리 금속염 말단기를 함유하는 분지형 폴리락트산 유도체를 얻는 단계를 추가로 포함하는 방법.

【청구항 9】

제7항에 있어서, 단계 1)에서 개시제가 에틸렌글리콜, 프로판디올, 부탄디올, 펜탄디올, 헥산디올, 글리세롤, 에리쓰리톨, 쓰레이톨, 펜타에리쓰리톨, 자일리톨, 아도니톨, 솔비톨, 만니톨, 팔라티노즈, 말토즈 모노하이드레이트, 말티톨 또는 D-라피노즈 펜타하이드레이트로부터 선택되는 방법.

【청구항 10】

제7항에 있어서, 단계 3)에서 분지형 폴리락트산 유도체를 석시닉 언하이드라이드, 옥살릴 클로라이드, 말로닐 클로라이드, 석시닐 클로라이드, 글루타릴 클로라이드 및 아디포일 클로라이드로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물과 반응시키는 방법.

【청구항 11】

제7항에 있어서, 단계 4)에서 알칼리 금속염이 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨 및 탄산리튬으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

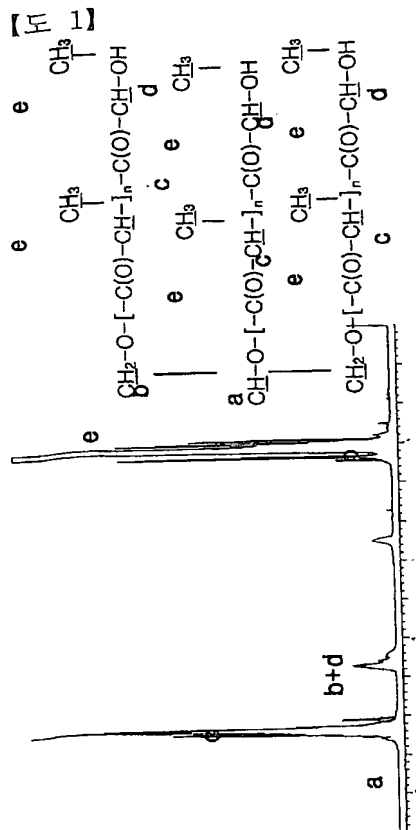
【청구항 12】

제1항 내지 6항 중 어느 한 항에 따른 분지형 폴리락트산 유도체를 함유하는 수난용성 약물 전달제용 조성물.

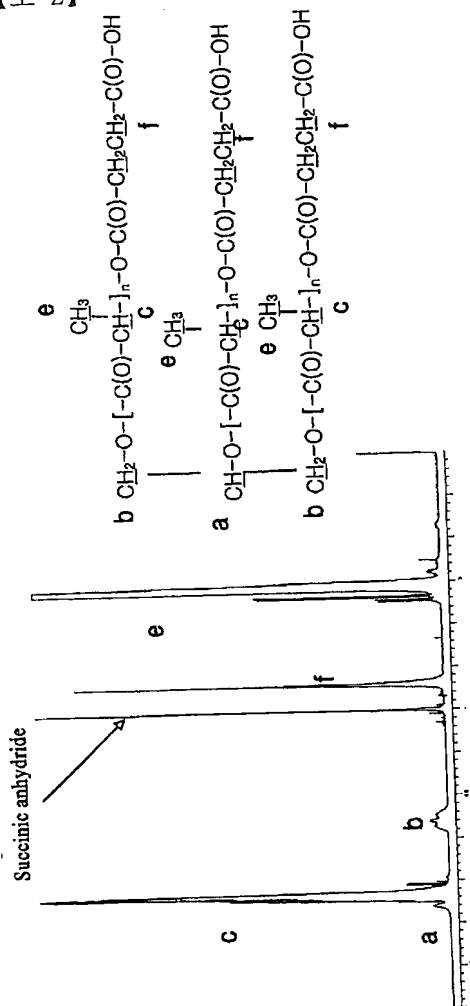
【청구항 13】

제1항 내지 6항 중 어느 한 항에 따른 분지형 폴리락트산 유도체 및 수난용성 약물을 함유하는 약학적 조성물.

【도면】



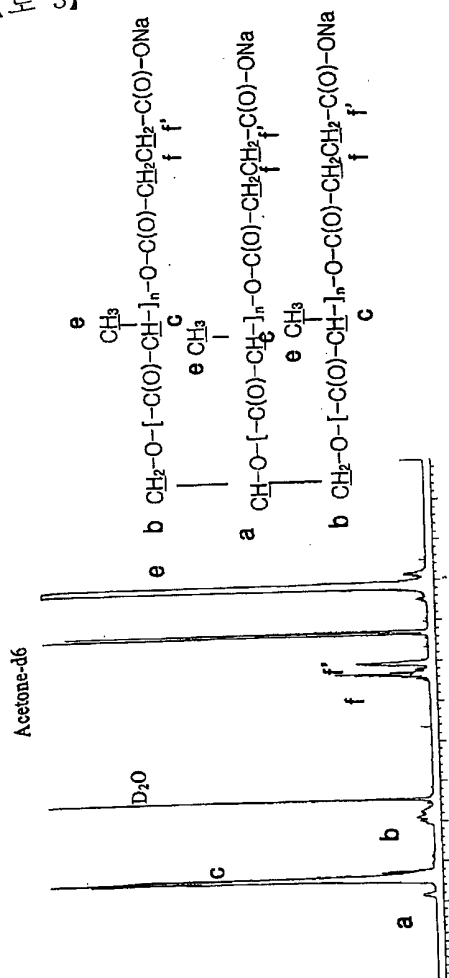
【도 2】



0087459

출력 일자: 2004/11/25

【도 3】

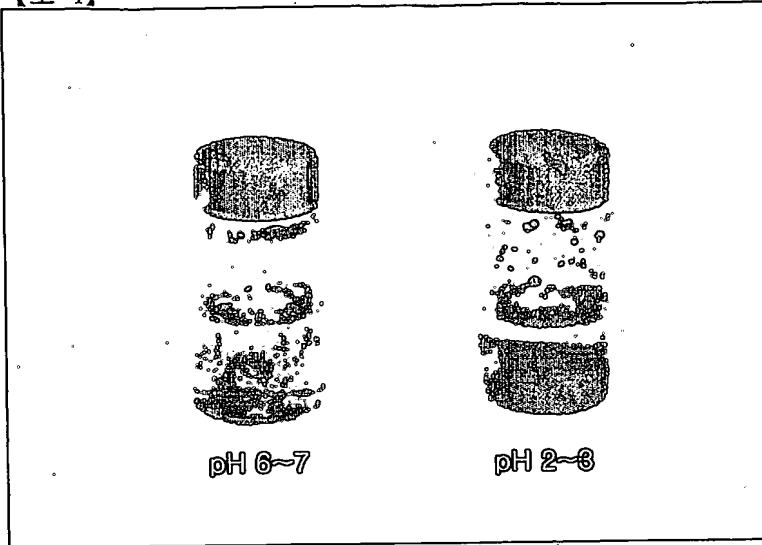




0087459

출력 일자: 2004/11/25

【도 4】




This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒  LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.